

XP-002179146

AN - 1996-055905 [06]

AP - JP19940334350 19941216

CPY - LIOY

DC - A96 B05

DR - 1862-U 1871-U

FS - CPI

IC - A61K9/08 ; A61K31/70 ; A61K47/40 ; A61K47/44

MC - A03-A00A A12-V01 B04-C02B1 B04-C03C B09-B B14-N03

M1 - [01] D014 D019 D240 H403 H424 H484 H521 H522 H581 M210 M211 M272 M280  
M281 M282 M283 M313 M320 M321 M322 M323 M331 M342 M383 M391 M392 M393  
M423 M431 M511 M520 M530 M540 M782 M903 M904 P922 Q620 R023 V721;  
42995 49968 49969; 9606-13701-M

- [02] F012 F013 F014 F113 H4 H403 H483 H5 H522 H589 H721 H8 J0 J011 J2  
J271 K0 L8 L814 L821 L833 M225 M231 M262 M281 M312 M323 M332 M342 M343  
M373 M383 M391 M393 M423 M431 M510 M521 M530 M540 M782 M903 M904 P922  
Q616 Q620 R023 V743; 9606-13702-M

- [03] H4 H401 H481 H5 H589 H8 J0 J011 J2 J271 M225 M231 M262 M281 M312  
M323 M332 M342 M383 M393 M423 M431 M510 M520 M530 M540 M620 M782 M903  
M904 M910 P922 Q616 Q620 R023 V0 V743; R01862-M; 1862-U

- [05] M423 M431 M782 M903 P922 Q616 Q620 R023 V780

M2 - [04] F012 F013 F014 F015 F016 F019 F123 F199 G031 G032 G033 G038 G060  
G820 H4 H405 H424 H5 H522 H8 J0 J013 J1 J112 J151 J5 J561 K0 L8 L814  
L819 L822 L832 M1 M126 M129 M141 M149 M210 M211 M240 M283 M320 M431  
M630 M782 M903 M904 P922 Q620 R023; 06384; R03492-M

M6 - [06] M903 P922 Q616 Q620 R023 R150 R315 R319

PA - (LIOY) LION CORP

PN - JP7316060 A 19951205 DW199606 A61K31/70 007pp

PR - JP19940087530 19940331

XA - C1996-018189

XIC - A61K-009/08 ; A61K-031/70 ; A61K-047/40 ; A61K-047/44

AB - J07316060 Stable eye drops comprise (a) ester type nonionic  
surfactant, of (b) glycyrrhizinic acid or its deriv. and (c) more than  
one cyclodextrin or its derivs.

- Cyclodextrin or its deriv. is pref. selected from alpha-, beta-, gamma-, methylated-beta- and hydroxypropionated-beta-cyclodextrin. The ester type nonionic surfactant is higher fatty acid ester, polyoxyethylene sorbitan higher fatty acid ester e.g., polyoxyethylene hardened castor oil 60, polyoxyethylene monostearate or polyoxyethylene sorbitan monooleate. The amt. of ester type nonionic surfactant is 0.01-2.0 (0.05-0.5) wt %. The glycyrrhizinic acid is glycyrrhizinic acid, glycyrrhizinic acid dipotassium salt or glycyrrhizinic acid monoammonium salt. The amt. of glycyrrhizinic acid or its salts is 0.01-5.0 wt. %. The amt. of cyclodextrin is 0.01-10.0 wt % (0.05-5.0) wt. %. The pH of eye drops is 4-9, esp. 4.5-8.5.
- ADVANTAGE - The eye drops are stable over a long period because hydrolysis of ester type nonionic surfactant by glycyrrhizinic acid is inhibited.

- In an example, glycyrrhizinic acid dipotassium salt (0.9 g/100ml), polyoxyethylene hardened castor oil 60 (0.2), gamma-cyclodextrin (1.0), 10% aq. benzalkonium chloride (0.05), chlorobutanol (0.1) and purified water (adequate amt.) were mixed to give eye drops. After 3

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平7-316060

(43) 公開日 平成7年(1995)12月5日

(51) Int.Cl. <sup>6</sup>	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/70	ABL			
9/08	V			
47/40	J			
47/44	H			

審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 7 頁)

(21) 出願番号	特願平6-334350	(71) 出願人	000006769 ライオン株式会社 東京都墨田区本所 1 丁目 3 番 7 号
(22) 出願日	平成 6 年 (1994) 12 月 16 日	(72) 発明者	小出 操 東京都墨田区本所 1 丁目 3 番 7 号 ライオン株式会社内
(31) 優先権主張番号	特願平6-87530	(72) 発明者	太垣 和一郎 奈良県大和郡山市千日町18番 5 号
(32) 優先日	平 6 (1994) 3 月 31 日	(72) 発明者	玉垣 誠三 大阪府大阪市阿倍野区阪南町 1 丁目 17 番 17 号
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 白村 文男

(54) 【発明の名称】 安定な点眼剤

(57) 【要約】

【構成】 エステル系非イオン界面活性剤、グリチルリチン酸またはその塩類及びシクロデキストリンまたはそのメチル化物、ヒドロキシプロピル化物等の誘導体を配合した安定な点眼剤。

【効果】 エステル系非イオン界面活性剤のグリチルリチン酸またはその塩類による加水分解加速を防止し、点眼剤の長期に渡る安定性を著しく向上させることができる。

## 【特許請求の範囲】

【請求項1】 (a) エステル系非イオン界面活性剤、  
(b) グリチルリチン酸またはその塩類及び  
(c) シクロデキストリンまたはその誘導体の少なくとも1種以上を配合したことを特徴とする安定な点眼剤。

【請求項2】 シクロデキストリンまたはその誘導体が、 $\alpha$ -シクロデキストリン、 $\beta$ -シクロデキストリン、 $\gamma$ -シクロデキストリン、メチル化- $\beta$ -シクロデキストリンおよびヒドロキシプロピル化- $\beta$ -シクロデキストリンから選ばれた少なくとも1種以上である請求項1に記載の点眼剤。

## 【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、エステル系非イオン界面活性剤、グリチルリチン酸またはその塩類を含有する点眼剤を長期にわたって安定化した技術に関する。

【0002】

【従来の技術】グリチルレチンと2分子のグルクロン酸との複合体で、甘草の主成分であるグリチルリチンは抗炎症作用は有するが、抗肉芽作用はない。その塩類、特にカリウム塩であるグリチルリチン酸二カリウムは、水によく溶け、点眼してもほとんど刺激がないので点眼剤に繁用される。

【0003】一方、エステル系非イオン界面活性剤は、酸性水溶液中でゲル構造を形成し易い上記グリチルリチン酸塩類のゲル化防止剤として、また水に難溶性の物質であるグリチルリチン酸そのものや香料などの可溶化剤として点眼剤に広く用いられている。

【0004】しかし、このエステル系非イオン界面活性剤とグリチルリチン酸またはその塩類を点眼剤に同時に配合すると、上記界面活性剤の加水分解がグリチルリチン酸またはその塩類により著しく加速され、濁り・沈澱などを生じ点眼剤を長期にわたり十分に安定に保つことは極めて困難であった。これを考慮した発明としては、特開平5-139955号公報、特開平5-271053号公報などに報告されているが、グリチルリチン酸またはその塩類によるエステル系非イオン界面活性剤の加水分解加速を十分に抑制するには至っていない。

【0005】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、エステル系非イオン界面活性剤、グリチルリチン酸またはその塩類を配合した点眼剤において、グリチルリチン酸またはその塩類によるエステル系非イオン界面活性剤の加水分解加速を防止し、長期に渡って点眼剤の安定性を向上させることを目的とする。

【0006】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、エステル系非イオン界面活性剤、グリチルリチン酸またはその塩類を配合した点眼剤において、エステル系非イオン界面活性剤の安定性を向上することを目的に鋭意研究を行

た結果、シクロデキストリンまたはその誘導体を配合することにより、グリチルリチン酸またはその塩類によるエステル系非イオン界面活性剤の加水分解加速を十分に抑制した安定な点眼剤が得られることを見出した。即ち、本発明の安定な点眼剤は、以下の(a)、(b)および(c)成分を配合したことを特徴とする。

(a) エステル系非イオン界面活性剤。

(b) グリチルリチン酸またはその塩類。

(c) シクロデキストリンまたはその誘導体。

【0007】

【発明の実施態様】本発明の第一の必須成分であるエステル系非イオン界面活性剤としては、水溶性のポリオキシエチレン硬化ヒマシ油等の高級脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン高級脂肪酸エステル等が挙げられ、例えば、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60（医薬品添加物規格収載）、ポリオキシエチレン(p=40)モノステアレート（別名：日本薬局方収載「ステアリン酸ポリオキシシル40」）、ポリオキシエチレン(p=20)ソルビタンモノオレート（別名：日本薬局方収載「ポリソルベート80」）がある。ここで、pはエチレンオキシドの平均付加モル数を示す。具体的には日光ケミカルズ株式会社製ニコールHCO-40、HCO-50、HCO-60、MYS-25、MYS-40、MYL-10、TO-10、TS-10等がある。エステル系非イオン界面活性剤は、通常点眼剤組成物中に0.01~2.0重量%配合することができ、好ましくは0.05~0.5重量%の範囲である。

【0008】本発明の第二の必須成分であるグリチルリチン酸またはその塩類としては、グリチルリチン酸そのものの他にグリチルリチン酸二カリウム、グリチルリチン酸モノアンモニウムなどが挙げられ、例えば医薬品、医薬部外品、化粧品等に汎用されているものでよく、具体的には丸善製薬株式会社製グリチルリチン酸ジカリウム等が例示できる。グリチルリチン酸またはその塩類は、通常、点眼剤組成物中に0.01~5.0重量%配合することができるが、本発明では、特に配合量についての制約はない。

【0009】本発明の第三の必須成分であるシクロデキストリンまたはその誘導体としては、 $\alpha$ -シクロデキストリン（重合度6）、 $\beta$ -シクロデキストリン（重合度7）、 $\gamma$ -シクロデキストリン（重合度8）、トリメチル- $\beta$ -シクロデキストリン、ジメチル- $\beta$ -シクロデキストリン等のメチル化- $\beta$ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン等のヒドロキシプロピル化- $\beta$ -シクロデキストリンなどが挙げられる。具体的には例えば、塩水港精糖株式会社製の $\beta$ -シクロデキストリン、ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン、メチル- $\beta$ -シクロデキストリンがある。特にメチル化体、ヒドロキシプロピル化体等のシクロデキストリン誘導体は、安定性、特に長期に渡る安定

性に優れている。

【0010】シクロデキストリン誘導体は、シクロデキストリンを常法に従いメチル化、ヒドロキシプロピル化等したものでよく、例えば公知のメチル化剤を用いると、グルコース残基の水酸基が6位、2位、3位の順でメチル基と置換したメチル化シクロデキストリンの混合物が生成するが、本発明は少なくとも一つのメチル基が導入されたものであればいずれが置換されていてもよい。

【0011】尚、シクロデキストリン類のうち重合度6のものを $\alpha$ -シクロデキストリン、7のものを $\beta$ -シクロデキストリン、8のものを $\gamma$ -シクロデキストリン、9のものを $\delta$ -シクロデキストリンと称する。シクロデキストリンまたはその誘導体は、通常、点眼剤組成物中に0.01~10.0重量%配合することができ、好ましくは0.05~5.0重量%の範囲である。

【0012】また、本発明の安定な点眼剤には必要に応じて、パルミチン酸レチノール、酢酸トコフェロール、塩酸ピリドキシンなどのビタミン類；メチル硫酸ネオスチグミン、マレイン酸クロルフェニラミン、塩酸テラヒドロゾリン、アスパラギン酸カリウム、硫酸亜鉛、スルファメトキサゾール、アラントイン、塩化リゾチームなどの薬剤；塩化カリウム、塩化ナトリウム、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール、グリセリンなどの等張化剤；クエン酸、ホウ酸、リン酸水素ナトリウム、氷酢酸などの緩衝剤；マンニトールなどの糖類；1-メントールなどの香料等を配合することができる。

【0013】本発明の安定な点眼剤の調製方法は特に問わないが、例えば、トリメチル $\beta$ -シクロデキストリンなどのシクロデキストリンまたはその誘導体、グリチルリチン酸二カリウムなどのグリチルリチン酸またはその塩類及びポリオキシエチレン（ $p=20$ ）ソルビタンモノオレエートなどのエステル系非イオン界面活性剤をそのまま水に溶解する。ついで、塩化ベンゼトニウム等の防腐剤、必要に応じてメチル硫酸ネオスチグミン等の薬剤、更にクエン酸などの緩衝剤を加えてpHを調整することにより、エステル系非イオン界面活性剤のグリチルリチン酸またはその塩類による経時での分解加速を防止した安定な点眼剤を得ることができる。

【0014】なお、グリチルリチン酸またはその塩類、\*40

\* エステル系非イオン界面活性剤は、単に水溶液中においてシクロデキストリンまたはその誘導体と攪拌混合することにより容易に包接されるが、上記被包接物質を予めシクロデキストリンまたはその誘導体で処理してもかわない。その方法は特に限定されるものではなく、例えば、①グリチルリチン酸またはその塩類、エステル系非イオン界面活性剤、シクロデキストリンまたはその誘導体及び水の四者をニーダー等を利用して物理的に練合する混練法、②グリチルリチン酸またはその塩類及びエステル系非イオン界面活性剤を飽和シクロデキストリンまたはその誘導体水溶液に添加する飽和水溶液法などを用いることができる。

【0015】本発明の安定な点眼剤のpHは4~9の範囲にあることが好ましく、より好ましくは4.5~8.5である。点眼剤のpHが上記の範囲を外れると、特にエステル系非イオン界面活性剤の経時での安定性が低下する。

【0016】

【発明の効果】本発明によれば、エステル系非イオン界面活性剤、グリチルリチン酸またはその塩類を含有する点眼剤において、シクロデキストリン類を配合することにより、エステル系非イオン界面活性剤のグリチルリチン酸またはその塩類による加水分解加速を防止し、しかも長期に渡って点眼剤の安定性を著しく向上させることができる。

【0017】

【実施例】

《安定性の評価方法》調製した点眼剤を容器に充填後、40℃6カ月または50℃に3カ月または6カ月保存し、エステル系非イオン界面活性剤の経時での安定性を評価した。

【0018】また、シクロデキストリンまたはその誘導体によるエステル系非イオン界面活性剤の安定化効果は、エステル系非イオン界面活性剤の加水分解抑制率を指標として評価した。この抑制率は、加水分解生成物であるそれぞれの高級脂肪酸生成量を高速液体クロマトグラフ法により測定し、下記の数1を用いることにより算出した。

【0019】

【数1】

B-A

エステル系非イオン界面活性剤の加水分解抑制率(%)=  $\frac{B-A}{B} \times 100$

B

【0020】上記数1におけるAとは、シクロデキストリンまたはその誘導体含有点眼剤中の保存後の高級脂肪酸の含有量、Bとは上記点眼剤組成よりシクロデキストリンまたはその誘導体のみを削除した点眼剤中の保存後の高級脂肪酸含量をそれぞれ意味する。外観は、40℃6カ月または50℃に3カ月または6カ月保存した後、以下の基準で評価した。

○：澄明

×：沈殿生成

【0021】実施例1~5および比較例1

表1に示す処方点眼剤を調製して安定性を評価し、その結果を表1に示した。なお、pHはクエン酸ナトリウム及びクエン酸で5.0に、浸透圧は塩化ナトリウムで290mOsmにそれぞれ調整した。

【0022】

\* \* 【表1】

表1：組成および評価結果

配合成分	実 施 例			比較例	実 施 例	
	1	2	3	1	4	5
組成(q/100ml)						
グリチルリチン酸 二カリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ポリオキシエチレン 硬化ヒマシ油60	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
$\gamma$ -シクロデキストリン	0.1	0.5	1.0	—	—	—
$\beta$ -シクロデキストリン	—	—	—	—	1.0	—
$\alpha$ -シクロデキストリン	—	—	—	—	—	1.0
10%塩化ベンザル コニウム液	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
クロロブタノール	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量
評価結果						
外観(3ヶ月)	○	○	○	×	○	○
加水分解抑制率 <sup>*2</sup> (3ヶ月)	71	85	90	—	81	72

\*1) ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60の加水分解抑制率

【0023】実施例6~10

表2に示す処方点眼剤を調製して安定性を評価しその結果を表2に示した。なお、pHは実施例1と同様にし※

※で調整した。シクロデキストリンのメチル化体、プロピル化体は、 $\beta$ -シクロデキストリンよりも安定性効果特に長期安定性効果が優れていることが判る。

【0024】

【表2】

表2：組成および評価結果

配合成分	実 施 例			比較例	実 施 例		
	4	6	7	1	8	9	10
配合量(q/100ml)							
グリチルリチン酸二カリウム	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
ポリオキシエチレン 硬化ヒマシ油60	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2	0.2
$\beta$ -シクロデキストリン	1.0	—	—	—	—	—	—
ジメチル- $\beta$ -シクロデキストリン	—	1.0	—	—	1.0	0.1	—
ヒドロキシプロピル- $\beta$ -シクロデキストリン	—	—	1.0	—	1.0	—	0.1
10%塩化ベンザルコニウム液	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05	0.05
クロロブタノール	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1	0.1
精製水	適量	適量	適量	適量	適量	適量	適量
評価結果							
外観							
3ヶ月	○	○	○	×	○	○	○
6ヶ月	×	○	○	×	○	○	○
加水分解抑制率 <sup>*1</sup> (%)							
3ヶ月	81	93	94	—	95	90	90
6ヶ月	59	87	89	—	90	81	80

\*1) ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油60の加水分解抑制率

【0025】実施例11

$\beta$ -シクロデキストリン10g、グリチルリチン酸二カリウム2.5g、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)3gを加温溶解する。

これに塩酸テトラヒドロゾリン0.5g、塩化ベンゼトニウム0.1g、1-メントール0.05g、プロピレングリコール5g、アラントイン2g、バンテノール0.8g、ホウ酸8g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.05gを混合し、希塩酸でpHを5.5に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤における40℃・75%RHで6ヶ月保存後の加水分解抑制率は83%であり、外観は極めて安定であった。

#### 【0026】比較例2

グリチルリチン酸二カリウム2.5g、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)3gを加温溶解する。これに塩酸テトラヒドロゾリン0.5g、塩化ベンゼトニウム0.1g、1-メントール0.05g、プロピレングリコール5g、アラントイン2g、バンテノール0.8g、ホウ酸8g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.05gを混合し、希塩酸でpHを5.5に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤を40℃・75%RHで6ヶ月保存した結果、白色の沈澱を生成した。

#### 【0027】実施例12

γ-シクロデキストリン20g、グリチルリチン酸二カリウム2.5g、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(ニッコールTO-10)1gを加温溶解する。これに塩酸テトラヒドロゾリン0.5g、塩化ベンゼトニウム0.1g、1-メントール0.05g、プロピレングリコール5g、アラントイン2g、バンテノール0.8g、ホウ酸8g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.05gを混合し、希塩酸でpHを5.5に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤における40℃・75%RHで6ヶ月保存後の加水分解抑制率は91%であり、外観は極めて安定であった。

#### 【0028】比較例3

グリチルリチン酸二カリウム2.5g、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(ニッコールTO-10)1gを加温溶解する。これに塩酸テトラヒドロゾリン0.5g、塩化ベンゼトニウム0.1g、1-メントール0.05g、プロピレングリコール5g、アラントイン2g、バンテノール0.8g、ホウ酸8g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.05gを混合し、希塩酸でpHを5.5に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤を40℃・75%RHで6ヶ月保存した結果、白濁した。

#### 【0029】実施例13

α-シクロデキストリン40g、グリチルリチン酸二カリウム5g、ポリオキシエチレン(25)モノステアレート(ニッコールMYS-25)5gを加温溶解する。

これに塩酸テトラヒドロゾリン0.5g、塩化ベンゼトニウム0.1g、1-メントール0.05g、プロピレングリコール5g、アラントイン2g、バンテノール0.8g、ホウ酸8g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.05gを混合し、水酸化ナトリウムでpHを8に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤における40℃・75%RHで6ヶ月保存後の加水分解抑制率は74%であり、外観は極めて安定であった。

#### 10 【0030】比較例4

グリチルリチン酸二カリウム5g、ポリオキシエチレン(25)モノステアレート(ニッコールMYS-25)5gを加温溶解する。これに塩酸テトラヒドロゾリン0.5g、塩化ベンゼトニウム0.1g、1-メントール0.05g、プロピレングリコール5g、アラントイン2g、バンテノール0.8g、ホウ酸8g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.05gを混合し、水酸化ナトリウムでpHを8に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤を40℃・75%RHで3ヶ月保存した結果、白色の沈澱を生成した。

#### 20 【0031】実施例14

γ-シクロデキストリン40g、β-シクロデキストリン10g、グリチルリチン酸二カリウム10g、酢酸トコフェロール0.5g、バルミチン酸レチノール0.15g(170万国単位)、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)1.5gを加温溶解する。これに塩酸テトラヒドロゾリン0.5g、塩化ベンゼトニウム0.1g、1-メントール0.05g、プロピレングリコール5g、アラントイン2g、バンテノール0.8g、ホウ酸8g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.05gを混合し、水酸化ナトリウムでpHを6.5に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤における40℃・75%RHで6ヶ月保存後の加水分解抑制率は89%であり、外観は極めて安定であった。

#### 【0032】実施例15

α-シクロデキストリン10g、β-シクロデキストリン10g、グリチルリチン酸二カリウム0.5g、酢酸トコフェロール0.5g、バルミチン酸レチノール0.15g(170万国単位)、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)1.5gを加温溶解する。これに塩酸テトラヒドロゾリン0.5g、塩化ベンゼトニウム0.1g、1-メントール0.05g、プロピレングリコール5g、アラントイン2g、バンテノール0.8g、ホウ酸8g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.05gを混合し、希塩酸でpHを5に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本

製剤における40℃・75%RHで6ヶ月保存後の加水分解抑制率は94%であり、外観は極めて安定であった。

#### 【0033】実施例16

ジメチル-β-シクロデキストリン50g、グリチルリチン酸二カリウム2.5g、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)3gを加温溶解する。これに塩酸テトラヒドロゾリン0.5g、塩化ベンゼトニウム0.1g、1-メントール0.05g、プロピレングリコール5g、アラントイン2g、バンテノール0.8g、ホウ酸8g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.05gを混合し、希塩酸でpHを5.5に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤における40℃・75%RHで6ヶ月保存後の加水分解抑制率は95%であり、外観は極めて安定であった。

#### 【0034】実施例17

ジメチル-β-シクロデキストリン0.5g、グリチルリチン酸二カリウム2.5g、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(ニッコールTO-10)3gを加温溶解する。これに塩酸テトラヒドロゾリン0.5g、塩化ベンゼトニウム0.1g、1-メントール0.05g、プロピレングリコール5g、アラントイン2g、バンテノール0.8g、ホウ酸8g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.05gを混合し、希塩酸でpHを5.5に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤における40℃・75%RHで6ヶ月保存後の加水分解抑制率は89%であり、外観は極めて安定であった。

#### 【0035】実施例18

ジメチル-β-シクロデキストリン0.08g、グリチルリチン酸二カリウム2.5g、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(ニッコールTO-10)3gを加温溶解する。これに塩酸テトラヒドロゾリン0.5g、塩化ベンゼトニウム0.1g、1-メントール0.05g、プロピレングリコール5g、アラントイン2g、バンテノール0.8g、ホウ酸8g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.05gを混合し、希塩酸でpHを5.5に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤を40℃・75%RHで6ヶ月保存後の加水分解抑制率は59%であり、しかも外観はやや曇った。

#### 【0036】比較例5

グリチルリチン酸二カリウム2.5g、ポリオキシエチレン(20)ソルビタンモノオレエート(ニッコールTO-10)3gを加温溶解する。これに塩酸テトラヒドロゾリン0.5g、塩化ベンゼトニウム0.1g、1-メントール0.05g、プロピレングリコール5g、ア

ラントイン2g、バンテノール0.8g、ホウ酸8g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.05gを混合し、希塩酸でpHを5.5に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤を40℃・75%RHで6ヶ月保存した結果、白濁した。

#### 【0037】実施例19

ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン40g、グリチルリチン酸二カリウム5g、ポリオキシエチレン(25)モノステアレート(ニッコールMYS-25)5gを加温溶解する。これに塩酸テトラヒドロゾリン0.5g、塩化ベンゼトニウム0.1g、1-メントール0.05g、プロピレングリコール5g、アラントイン2g、バンテノール0.8g、ホウ酸8g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.05gを混合し、水酸化ナトリウムでpHを8に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤における40℃・75%RHで6ヶ月保存後の加水分解抑制率は94%であり、外観は極めて安定であった。

#### 【0038】実施例20

ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン0.4g、グリチルリチン酸二カリウム0.5g、ポリオキシエチレン(25)モノステアレート(ニッコールMYS-25)0.5gを加温溶解する。これに塩酸テトラヒドロゾリン0.5g、塩化ベンゼトニウム0.1g、1-メントール0.05g、プロピレングリコール5g、アラントイン2g、バンテノール0.8g、ホウ酸8g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.05gを混合し、水酸化ナトリウムでpHを8に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤における40℃・75%RH・6ヶ月保存後の加水分解抑制率は93%であり、外観は極めて安定であった。

#### 【0039】実施例21

トリメチル-β-シクロデキストリン5g、ヒドロキシプロピル-β-シクロデキストリン10g、グリチルリチン酸二カリウム10g、酢酸トコフェロール0.5g、バルミチン酸レチノール0.15g(170万国際単位)、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)1.5gを加温溶解する。これに塩酸テトラヒドロゾリン0.5g、塩化ベンゼトニウム0.1g、1-メントール0.05g、プロピレングリコール5g、アラントイン2g、バンテノール0.8g、ホウ酸8g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.05gを混合し、水酸化ナトリウムでpHを6.5に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤における40℃・75%RHで6ヶ月保存後の加水分解抑制率は95%であり、外観は極めて安定であった。

## 【0040】実施例22

トリメチル- $\beta$ -シクロデキストリン5g、ジメチル- $\beta$ -シクロデキストリン10g、グリチルリチン酸二カリウム0.5g、酢酸トコフェロール0.5g、パルミチン酸レチノール0.15g(170万国際単位)、ポリオキシエチレン(60)硬化ヒマシ油(ニッコールHCO-60)1.5gを加温溶解する。これに塩酸テトラヒドロゾリン0.5g、塩化ベンゼトニウム0.1

g、1-メントール0.05g、プロピレングリコール5g、アラントイン2g、パンテノール0.8g、ホウ酸8g、エチレンジアミン四酢酸二ナトリウム0.05gを混合し、希塩酸でpHを5に調整した後、精製水で全量を1000mlとし、無菌ろ過し点眼容器に充填して点眼剤とする。本製剤における40℃・75%RHで6ヶ月保存後の加水分解抑制率は96%であり、外観は極めて安定であった。